

Aus dem Robert-Koch-Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. H. Raettig

Der Prausnitz-Küstner-Test am Meerschweinchen
mit Seren von oral gegen *S. typhi murium*
immunisierten Meerschweinchen, Kaninchen
und Menschen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika Jordan
aus Soltau

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550817_0019

Aus dem Robert-Koch-Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. H. Raettig

Der Prausnitz-Küstner-Test am Meerschweinchen
mit Seren von oral gegen *S. typhi murium*
immunisierten Meerschweinchen, Kaninchen
und Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Monika Jordan

aus Soltau

Referent: Professor Dr.med. Hansjürgen Raettig

Korreferent: Professor Dr.med. Bernhard Schmidt



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.4.1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung	
1. Übersicht über Entwicklung, Modifikationen und Bedeutung des Prausnitz-Küstner-Tests	5
2. Definition und Eigenschaften der Reagine	7
3. Aufgabenstellung	9
II Material und Methoden	
1. Material	10
a) Serumgewinnung	10
b) Verwendete Antigene	11
c) Testtiere	11
2. Methoden	11
a) Serumapplikation	11
b) Zeitlicher Abstand bis zur Antigengabe	12
c) Antigenanwendung	12
d) Kontrollinjektionen	12
III Ergebnisse	
1. Auswertung des Reaktionserfolges	13
2. Versuche	13
3. Auswertung und Zusammenfassung der Ergebnisse	23
IV Diskussion	26
V Zusammenfassung	29
VI Schrifttum	30

I EINLEITUNG

1. Übersicht über Entwicklung, Modifikationen und Bedeutung des Prausnitz-Küstner-Tests

1921 zeigten PRAUSNITZ und KÜSTNER (25), daß im Serum von Küstner, der selbst eine Fischallergie hatte, ein Serumfaktor war, der in der Haut normergischer Menschen eine hochspezifische sogenannte Wall- und Erythem-Reaktion auslöste, das heißt, das Serum besaß einen von COCA und GROVE (5) später als "atopisches Reagin" bezeichneten Antikörper, der die Haut passiv sensibilisieren konnte, aber in vitro nicht mit dem entsprechenden Antigen präzipitierte. Mit dem Hauttest war der Nachweis von in vitro nicht erfaßbaren allergischen Antikörpern möglich geworden.

Die Originalmethode von Prausnitz und Küstner (PK-Test), bei der das zu testende Serum einem gesunden Menschen intracutan injiziert und das entsprechende Allergen nach 24 Stunden ebenfalls intracutan an derselben Stelle appliziert wird, ist vielfach modifiziert worden. WRIGHT und HOPKINS (42) erzielten gute Resultate mit der inversen Methode, wobei zuerst das Allergen und dann das Serum intracutan injiziert wurden. Diese Methode hat keine große Anwendung gefunden, obwohl STANWORTH (34) feststellte, daß sie 4-8 mal empfindlicher war als die Originalmethode.

Nicht nur durch direkte Injektion des Allergens in das antikörperhaltige Hautareal, sondern auch durch hämatogene Einstreuung, nach Resorption des Allergens über die Schleimhäute von Atmungs- oder Verdauungssystem, ist eine positive Reaktion zu erhalten. COCA (5) und WALZER (39) demonstrierten die orale Fernauslösung, HANSEN und SCHLEINZER (10) die Fernauslösung durch Inhalation. URBACH und SIDARAVICIUS (38) demonstrierten noch eine andere Art der Fernauslösung, indem sie das Allergen in ein entferntes Hautareal intracutan injizierten, wobei dann die Reaktion im antikörperhaltigen Hautareal sichtbar wurde. Der PK-Test selbst, sowie seine Modifikationen dienen nur dem qualitativen Nachweis. LEVINE und COCA (19) bemühten sich um

die quantitative Ausgestaltung des PK-Tests. Sie erarbeiteten die Methode der Reagintitration und den Neutralisationstest. Bei der Reagintitration wird die höchste Serumverdünnung ermittelt, durch die eine Hautstelle für eine spezifische Reaktion mit dem Allergen passiv sensibilisiert werden kann.

Beim Neutralisationstest wird das Serum mit einem Allergenextrakt von steigender Verdünnung inkubiert. Die verschiedenen Mischungen werden dann einer Testperson intracutan injiziert, und nach einer Latenzzeit erfolgt die Auslösung mit Allergenextrakten von jeweils gleicher Menge und Konzentration. Die Reaginkonzentration wird bestimmt durch den kleinsten Allergenstickstoffwert, der für die Neutralisation des Reagins gerade noch ausreicht. PATTERSON und CORREA (23) wiesen mit dieser Methode nach, daß zwischen Reagin und Allergen ein konstantes quantitatives Reaktionsverhältnis besteht. In neuerer Zeit wurden auch Versuche gemacht, die Reaginkonzentration in vitro zu bestimmen. STANWORTH (34) gibt eine Übersicht über alle diese Methoden, wobei jedoch bisher keine an die Empfindlichkeit der Reagintitration und des Neutralisationstests heranreicht.

Ein Nachteil des PK-Tests und seiner Varianten besteht darin, daß mit dem Serum eine Hepatitis auf die Versuchsperson übertragen werden kann. Man suchte daher nach einem geeigneten Laboratoriumstier. Es hat sich gezeigt, daß nur Primaten positive PK-Reaktionen mit menschlichen Reaginen geben. GROVE (8), CAULFIELD et al. (3), STRAUS (36), LAYTON et al. (17), AUGUSTIN (2), die Affen als Testtiere nahmen, stellten unabhängig voneinander fest, daß das morphologische Bild der Reaktion sich von dem beim Menschen deutlich unterschied und daß häufig negative Ergebnisse erzielt wurden. FISHER et al. (6) stellte fest, daß Meerschweinchen keinen positiven PK-Test geben. Die negativen Ergebnisse bei niederen Tieren und die andersartigen Ergebnisse bei den Primaten liegen einmal begründet in der unterschiedlichen Hautstruktur und zum anderen in der immunologischen Spezifität der Reagine.

2. Definition und Eigenschaften der Reagine

Reagine sind hautsensibilisierende Antikörper menschlicher Herkunft. Sie zeigen in vitro weder Agglutination, Präzipitation oder Lysis mit dem entsprechenden Antigen.

Reagine können erst nach Fixation an die Zelle mit dem entsprechenden Antigen reagieren. Sie binden sich schnell, dauerhaft und spezifisch an homologe oder ähnliche heterologe Gewebe. Am besten binden sie sich an die Haut, aber auch an die Schleimhäute des Magen-Darm-Kanals, der Konjunktiven und der Nase. Sie persistieren am Ort sehr lange, und zwar nach passiver intracutaner Übertragung mindestens vier Wochen wie LOVELESS (22) feststellte. Ein weiteres Merkmal ist ihre Thermolabilität in bezug auf das Hautbindungsvermögen. Sie verlieren ihre sensibilisierende Kraft bei Erhitzen auf $56^{\circ}\text{C}/30\text{ min.}$ (LOVELESS (22)).

Über das Molekulargewicht der Reagine liegen divergierende Berichte vor. Die Angaben über die Sedimentationskonstante schwanken zwischen Werten von 7-19S, wobei ANDERSEN und VANNIER (1) und ROCKEY und KUNKEL (30) einen Mittelwert von 8S für wahrscheinlich halten. Sicher ist, daß die Reagine nicht plazentadurchgängig sind (SHERMAN et al. (32)). Die Konzentration der Reagine im Serum ist gering, aber es sind auch nur winzige Mengen erforderlich, um eine Sensibilisierung herbeizuführen. Die Minimalmenge für eine positive PK-Reaktion wird mit 10^{-5} bis 10^{-2} μg Antikörperstickstoff/ml angegeben (STANWORTH (33)).

Immunelektrophoretische Untersuchungen konnten lange Zeit nicht klären, zu welcher Immunglobulinklasse die Reagine gehören. Einige Autoren ordneten sie der Ig-G Klasse zu, andere der Ig-A Klasse. ISHIZAKA et al. (13, 14, 15) veröffentlichten Beobachtungen, die dafür sprechen, daß die Reagine zu einer neuen Immunglobulinklasse gehören, die als Ig-E bezeichnet wird. 1968 gelang JOHANNSON et al. (16) der überzeugende Beweis, daß menschliche Reagine tatsächlich zur Ig-E Klasse gehören. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt. Man

nimmt an, daß die Reagine zwei aktive Zentren haben: einen Rezeptor für das sensibilisierende Antigen und der andere für eine Gewebskomponente des sensibilisierten Wirtes. Ein Molekül Antigen reagiert mit zwei Molekülen bereits an der Zelle fixierter Reagine. Dabei wird die Zelle geschädigt, H-Substanzen werden frei und führen zur sichtbaren Wall- und Erythem-Reaktion. Das Modell kann nicht erklären, warum das Reagin sich an das Gewebe fixieren kann, wenn die Zelle vorher noch nicht mit dem Antigen in Kontakt gekommen ist, wie beim Prausnitz-Küstner-Test (STANWORTH (34)). Man weiß heute, daß die Reaginproduktion nicht auf den Allergiker beschränkt ist. Bei jeder Art von immunisierender Behandlung oder von natürlicher Allergisierung entstehen sowohl Reagine als auch klassische präzipitierende Antikörper. Antikörper entstehen also nie allein, sondern immer mehr oder weniger begleitet von Reaginen. Wahrscheinlich ist also die Fähigkeit zur Reaginproduktion universell, während die klinische Allergie auf bestimmte Individuen beschränkt bleibt (SCHMIDT (31)).

Nicht nur Menschen, sondern auch Tiere haben die Fähigkeit, hautsensibilisierende Antikörper zu produzieren. So fand man bei Ratten, Kaninchen und Hunden Antikörper mit reaginähnlichen Eigenschaften wie Thermolabilität, lange Persistenz am Ort und die Unfähigkeit, zu präzipitieren. Auch Meerschweinchen und Mäuse produzieren hautsensibilisierende Antikörper, die sich allerdings wesentlich von den Reaginen unterscheiden. Sie sind thermostabil, persistieren nur ein bis zwei Tage am Ort und treten in großen Mengen im Serum auf.

In der Terminologie werden nur hautsensibilisierende Antikörper menschlicher Herkunft als Reagine bezeichnet. Alle bei Tieren auftretenden zytotropen Antikörper werden als anaphylaktische Antikörper bezeichnet. So dient der Prausnitz-Küstner-Test nur dem Nachweis von Reaginen, während anaphylaktische Antikörper mit der sogenannten PCA-Reaktion (passive cutane Anaphylaxie) nachgewiesen werden, wobei die Technik sich nicht von der des PK-Tests unterscheidet (HUMPHREY und WHITE (12), STEFFEN (35)).

3. Aufgabenstellung

Obwohl in verschiedenen Versuchsserien ein guter Schutz nach oraler Typhusimmunisierung festgestellt wurde, konnte kein entsprechend hoher Antikörpertiter im Serum nachgewiesen werden (RAETTIG (26), (27), (28), RAETTIG und BUSE (29), LIETZ und RAETTIG (20)). Für den Impfschutz konnten also keine mit serologischen in vitro-Methoden nachweisbaren Serumantikörper verantwortlich sein. Es stellte sich die Frage, ob eventuell reaginähnliche Antikörper bei der oralen Immunisierung entstehen.

Mit der PCA-Reaktion haben LEVANON et al. (18) bereits hochspezifische reaginähnliche Antikörper im Dünndarm von oral immunisierten Meerschweinchen nachgewiesen. Der Nachweis entsprechender Antikörper im Serum stand noch aus. Dazu mußten Tiere oral immunisiert werden und die von ihnen gewonnenen Seren im Hauttest auf ihren Gehalt an reaginähnlichen Antikörpern geprüft werden.

II MATERIAL UND METHODEN

1. Material

a) Serumgewinnung

Homologe Seren:

Gruppe A: 20 Albino-Meerschweinchen wurden dreimal im Abstand von 2 Tagen mit 2,0 ml *Salmonella typhi* murium-Impfstoff (hitzeinaktiviert bei $100^{\circ}\text{C}/5\text{ min.}$, Keimzahl 10^9) oral mit der Sonde gefüttert. Drei Tage nach der letzten Immunisierung wurde den Tieren 2,0 ml des gleichen Impfstoffes intraperitoneal injiziert. Am 3., 8., 10., 14. und 28. Tag nach der intraperitonealen Injektion wurden die Meerschweinchen entblutet. Das Serum wurde abzentrifugiert und eingefroren. Vorher wurden die Titer der Seren nach Gruber bestimmt (Ablesung nach 24h, 37°C).

Gruppe B: 6 Albino-Meerschweinchen wurden mit je 2,0 ml *S.typhi* murium-Impfstoff (hitzeinaktiviert bei $100^{\circ}\text{C}/5\text{ min.}$, Keimzahl 10^9) intraperitoneal immunisiert. Vier Tage später erfolgte die Blutentnahme durch Herzpunktion. Das Serum wurde abzentrifugiert, die Titer nach Gruber bestimmt (Ablesung nach 24h, 37°C) und dann die Seren eingefroren.

Gruppe C: 28 Albino-Meerschweinchen wurden oral mit je 2,0 ml LPS-Lösung gefüttert (2 ml NaCl-Lösung enthalten 1,6 mg einer Lipopolysaccharidfraktion von *S.typhi* murium). Vom 10. Tag an nach der Immunisierung erfolgte tägliche Blutentnahme durch Herzpunktion. Am 25. Tag nach Immunisierung erfolgte die letzte Blutentnahme. Die Seren wurden abzentrifugiert und nach der Titerbestimmung nach Gruber (Ablesung nach 24h, 37°C) eingefroren.

Heterologe Seren:

Gruppe D: 3 Albino-Kaninchen wurden an zehn aufeinanderfolgenden Tagen mit je 2,0 ml *S.typhi* murium-Impfstoff (hitzeinaktiviert bei $100^{\circ}\text{C}/5\text{ min.}$, Keimzahl 10^9) oral mit Sonde gefüttert. 2 Albino-Kaninchen wurden

an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit je 1,0 ml S.typhi murium-Impfstoff (hitzeinaktiviert bei 100°C / 5 min., Keimzahl 10^3) subkutan geimpft. Zehn Tage nach der letzten Immunisierung (oral und subkutan) wurden die Kaninchen entblutet. Die Seren wurden abzentrifugiert und nach der Titerbestimmung nach Gruber (Ablesung nach 24h, 37°C) eingefroren.

Gruppe E: Sammelseren von Freiwilligen aus Versuchen der Firma Schering:

1. Seren von oral gegen S.typhi murium immunisierten Menschen
2. Seren von oral und subkutan gegen S.typhi murium immunisierten Menschen

Auch hier wurden die Titer bestimmt und die Seren dann eingefroren.

b) Als Antigene wurden verwendet:

1. S.typhi murium hitzeinaktiviert bei 100°C / 5 min. mit der Keimzahl 10^9
2. S.typhi murium inaktiviert im Frier-Tau-Verfahren, mit der Keimzahl 10^9
3. LPS-Fraktion von S.typhi murium
4. oraler TAB-Impfstoff der Behring-Werke mit der Keimzahl 10^{10} .

c) Testtiere

Als Testtiere wurden männliche und weibliche Albino-Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250-300 g genommen.

2. Methoden

a) Serumapplikation

Für die in allen Versuchen primär erfolgende Seruminjektion wurde die Rückenhaul der Meerschweinchen rasiert und mit Alkohol desinfiziert. Die Injektionen erfolgten streng intrakutan mit dünner Kanüle und in einem Mindestabstand von 4 cm zuein-

ander. Neben den antikörperhaltigen Seren wurde jeweils eine analoge Menge von Normalserum injiziert, um die Eigenreaktion des Fremdserums abzugrenzen. Die Injektionsstellen wurden mit Filzstift markiert und mit Verbandstoff abgedeckt, um Verschmutzungen im Käfig und Kratzeffekte zu vermeiden.

b) Zeitlicher Abstand bis zur Antigengabe

Die Zeit zwischen Serum- und Antigenanwendung betrug konstant 24 Stunden. In einer Versuchsreihe wurden die Zeiten variiert. Die Auslösungen erfolgten nach 2,4,6,8,12 und 36 Stunden.

c) Antigenanwendung

Die Antigengabe erfolgte entweder intrakutan in die markierte Zone oder oral mit Hilfe einer Sonde. Vor der oralen Fernauslösung wurde jeweils zur Neutralisierung des Magensaftes 1 ml 1n NaHCO_3 mit der Sonde gefüttert, um mögliche Andauung und Schädigung des antigenen Materials zu verhindern (HANSEN (9), HANSEN und WERNER (11)). Zum Vergleich wurde bei einigen Versuchen kein Natriumbikarbonat gegeben.

d) Kontrollinjektionen

Zur Beurteilung der individuellen Hautreagibilität wurde neben der Antigenlösung jeweils eine analoge Menge von 0,9%iger NaCl-Lösung als Nullreaktion, sowie eine Histaminlösung in der Verdünnung 1 : 10 000 als Maximalreaktion in nicht präparierte Hautareale injiziert.

Zur Klärung der Frage, von welchen Faktoren eine positive Reaktion abhängig ist, konnten folgende Parameter variiert werden: 1. Art und Menge des Antigens

2. Art, Menge und Titer des antikörperhaltigen Serums
3. Art und Dauer der Immunisierung
4. Zeitpunkt der Serumentnahme
5. Zeit zwischen Antikörper- und Antigenapplikation
6. Applikationsort des Antigens

III ERGEBNISSE

1. Auswertung des Reaktionserfolges

Bei positivem Ausfall kommt es zur Ausbildung einer sogenannten urtikariellen Sofortreaktion, die nach etwa 20-30 Minuten ihr Maximum erreicht. Sie ist gekennzeichnet durch eine zentrale, teigig-erhabene Quaddel von bläsfrosa Farbe, umgeben von einem breitflächigen, oft unscharf begrenzten roten Hof. Zur Beurteilung der Reaktionsstärke wurde folgendes Schema benutzt:

keine Quaddel, Erythem kleiner als 2 mm	0
keine oder nur angedeutete Quaddel, Erythem bis 5 mm	+
Quaddel bis 3 mm, Erythem bis 10 mm	++
Quaddel bis 6 mm, Erythem bis 20 mm	+++
Quaddel größer als 6 mm, Erythem größer als 20 mm	++++

Bei der Auswertung muß noch beachtet werden, daß die Reaktionsstärke stets in Vergleich zur Nullreaktion (NaCl) und zur Maximalreaktion (Histamin) gesetzt werden muß (WERNER und RUPPERT (41)).

2. Versuche

1. Versuchsserie (M1-M9)

In der ersten Versuchsserie wurden die Seren der Gruppe A verwendet. Die Menge wurde konstant gehalten (0,1 ml). Alle Seren hatten einen hohen Titer (zwischen 1 : 2048 und 1 : 8192). Die Zeit zwischen Serumgabe und Antigengabe betrug konstant 24 Stunden. Die Anwendung des Antigens erfolgte intrakutan bei M1, M2, M7 und M8, oral bei M3, M4, M5, M6 und M9. Als Antigene wurden vergleichsweise hitzeinaktivierte

S. typhi murium, die Frier-Tau-Form und die LPS-Fraktion gegeben. Die Menge betrug bei intrakutaner Anwendung konstant 0,1 ml, bei oraler Gabe 0,2 ml, bzw. bei M9 1,5 ml. Die intrakutane Gabe führte sofort nach der Injektion zur Ausbildung eines Erythems und einer Quaddel, wobei das Erythem stärker ausgebildet war als die Quaddel.

Das Reaktionsmaximum war nach 10-15 min. erreicht, nach 30 min. war das Erythem deutlich abgeblaßt und die Quaddel verschwunden. Das Erythem hatte einen Durchmesser von 10-20 mm, die Quaddel nur einen Durchmesser von 3 mm. Eine Abhängigkeit von der Art des Antigens zeigte sich nicht. M7 und M8 zeigten eine negative Reaktion bei Verwendung des Serums mit dem niedrigsten Titer (1:2048) bzw. des frühesten Entnahmetages (8. Tag). Bei Fütterung des Antigens wurde nur in einem Fall ein positives Ergebnis erzielt (M3). Das Erythem war intensiv rot mit einem Durchmesser von 20 mm und trat sofort nach Fütterung des Antigens auf. Bei den anderen Meerschweinchen fehlte jede Reaktion. Nach 60 min. wurde bei den negativen Fällen die Intrakutanprobe gemacht. In zwei Fällen (M6, M8) wurde eine schwach positive Reaktion erzielt (keine Quaddel, Erythem ca. 5 mm). Die Kontrollinjektionen mit NaCl und Histamin, sowie die Vergleichsinjektion mit normalem Meerschweinchenserum ergaben keinen Anhalt für eine anormale Hautreagibilität.

2. Versuchsserie (M10-M14)

In der zweiten Versuchsserie wurden die Seren der Gruppe E verwendet. Die Menge wurde konstant gehalten (0,1 ml). Die Seren hatten im Vergleich zur ersten Versuchsserie relativ niedrige Titer (1:64, 1:128). Die Zeit zwischen Serum- und Antigengabe betrug konstant 24 Stunden.

Das Antigen wurde bei M10-M13 intrakutan, bei M14 oral gegeben. Es wurde der trivalente Impfstoff der Behring-Werke verwendet, 0,1 ml intrakutan bzw. 1 ml oral. Nach intrakutaner Gabe fielen alle Reaktionen positiv aus. Im Gegensatz zur 1. Versuchsreihe erfolgte die Erythem- und Quaddelbildung aber erst nach 10 min. mit einem Maximum nach 25 min.

Nur bei M13 begann die Reaktion sofort nach Injektion. Die Erytheme hatten einen Durchmesser von 20 mm, die Quaddeln einen von 6 mm und waren nicht teigig-weich wie in der ersten Versuchsreihe, sondern hart und knötchenartig. Die Fütterung des Antigens lieferte negative Resultate. Die intrakutane Probe zeigte nach 15 min. an zwei Stellen eine schwach positive Reaktion. Die Kontrollreaktionen verliefen normal.

3. Versuchsserie (M15-M17)

In der 3. Versuchsserie wurden jeweils an einem Meerschweinchen parallel homologe Seren der Gruppe A und heterologe Seren der Gruppe D und E geprüft. Die Menge war konstant 0,1 ml. Die Titer schwankten zwischen 1 : 32 und 1 : 8192. Die Zeit zwischen Serum- und Antigengabe betrug konstant 24 Stunden. Als Antigen wurde der trivalente Impfstoff der Behring-Werke intrakutan gegeben, jeweils 0,1 ml. Bis auf M17,E3 fielen alle Reaktionen positiv aus.

Sofort nach Injektion des Antigens bildeten sich Quaddeln von 6-8 mm Durchmesser aus und Erytheme mit einem Durchmesser von 20 mm. Das Maximum der Reaktion war nach 10-15 min. erreicht. Die Quaddeln waren alle von derber Konsistenz. Es zeigte sich deutlich, daß die homologen Seren mit hohen Titern stärkere Reaktionen gaben als die heterologen Seren mit niedrigen Titern. Die Kaninchenseren riefen stärkere Reaktionen hervor als die Humanseren. Die Kontrollreaktionen verliefen normal.

4. Versuchsserie (M18-M22)

In der 4. Versuchsserie wurden die Seren der Gruppe A verwendet. Die Menge war konstant 0,1 ml. Die Titer lagen zwischen 1 : 2048 und 1 : 8192. Die Zeit zwischen Serum- und Antigengabe betrug konstant 24 Stunden. Das Antigen wurde oral gegeben. M18 und M21 erhielten 5 ml trivalenten Impfstoff der Behring-Werke, M22 5ml LPS-Lösung.

Nur bei M19 war das Resultat negativ, auch die Intrakutanprobe. Die übrigen Tiere zeigten eine sehr schwache, verzögerte Reaktion, die erst nach 20-30 min. auftrat. Es bil-

Tabelle I. Versuchsserie 1

Tier	Serum- art	Serum- menge	Serum- titer	Inter- vall	Antigen- art	Antigen- menge	Antigen- konzentration	Applika- tion	Reaktion	Probe	Kontrollen NaCl	Hista- min	Normal- serum
M 1	A, 14. Tag	0,1ml	8192	24 h	S	0,1ml	10^9	i. c.	+	-	0	+++	0
	A, 14. "	"	"		FT	"	10^9	"	+				
	A, 14. "	"	"		LPS	"	0,1mg	"	+				
M 2	A, 28. Tag	0,1ml	4096	24 h	S	0,1ml	10^9	i. c.	+	-	0	+++	0
	A, 28. "	"	"		FT	"	10^9	"	+				
	A, 28. "	"	"		LPS	"	0,1mg	"	+				
M 3	A, 28. Tag	0,1ml	4096	24 h	S	0,2ml	10^9	oral	+	-	0	+++	0
M 4	A, 14. Tag	0,1ml	8192	24 h	S	0,2ml	10^9	oral	0	0	0	+++	0
M 5	A, 14. Tag	0,1ml	8192	24 h	F	0,2ml	10^9	oral	0	0	0	+++	0
M 6	A, 10. Tag	0,1ml	4096	24 h	F	0,2ml	10^9	oral	0	+	0	+++	0
M 7	A, 14. Tag	0,1ml	8192	24 h	F	0,1ml	10^9	i. c.	+	-	0	+++	0
	A, 10. "	"	4096		FT	"	10^9	"	+				
	A, 8. "	"	2048		FT	"	10^9	"	0				
M 8	A, 14. Tag	0,1ml	8192	24 h	S	0,1ml	10^9	i. c.	+	-	0	+++	0
	A, 10. "	"	4096		S	"	10^9	"	+				
	A, 8. "	"	2048		S	"	10^9	"	0				
M 9	A, 8. Tag	0,1ml	8192	24 h	F	1,5ml	10^9	oral	0	+	0	+++	0

Tabelle II. Versuchsserie 2

Tier	Serum- art	Serum- menge	Serum- titer	Inter- vall	Antigen- art	Antigen- menge	Antigen- konzentra- tion	Applika- tion	Reaktion	Probe	Kontrollen NaCl	Hista- min	Normal- serum
M 10	E 3	0,1ml	128	24 h	T A B	0,1ml	10^{10}	i. c.	+ + +	-	0	+++	0
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	+ + +				
M 11	E 3	0,1ml	128	24 h	T A B	0,1ml	10^{10}	i. c.	0	-	0	+++	0
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	+ + +				
M 12	E 3	0,1ml	128	24 h	T A B	0,1ml	10^{10}	i. c.	+ + +	-	0	+++	0
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	+ + +				
M 13	E 3	0,1ml	128	24 h	T A B	0,1ml	10^{10}	i. c.	+ + +	-	0	+++	0
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	+ + +				
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	+ + +				
M 14	E 3	0,1ml	128	24 h	T A B	1 ml	10^{10}	oral	0	0	0	+++	0
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	0	+			
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	0	+			

Tabelle III. Versuchsserie 3

	Serum- art	Serum- menge	Serum- titer	Inter- vall	Antigen- art	Antigen- menge	Antigen- konzentration	Applika- tion	Reaktion	Probe	Kontrollen NaCl	Hista- min	Normal- serum
M 15	A, 8. Tag	0,1ml	4096		T A B	0,1ml	10^{10}	i. c.	+				
	E 3	"	128	24 h	T A B	"	"	"	+		0	+++	0
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	+	-			
	E 2	"	64		T A B	"	"	"	+				
M 16	D, oral	0,1ml	32		T A B	0,1ml	10^{10}	i. c.	+				
	D, s. c.	"	128		"	"	"	"	+				
	E 3	"	128	24 h	"	"	"	"	+	-	0	+++	0
	E 1	"	32		"	"	"	"	+				
	A, 3. Tag	"	4096		"	"	"	"	+				
M 17	D, oral	0,1ml	32		T A B	0,1ml	10^{10}	i. c.	+				
	D, s. c.	"	128		"	"	"	"	+				
	E 2	"	64	24 h	"	"	"	"	+		0	+++	0
	E 3	"	128		"	"	"	"	0				
	A, 8. Tag	"	8192		"	"	"	"	+				

Tabelle IV. Versuchsserie 4

Tier	Serum- art	Serum- menge	Serum- titer	Inter- vall	Antigen- art	Antigen- menge	Antigen- konzentration	Applika- tion	Reaktion	Probe	Kontrollen NaCl	Hista- min	Normal- serum
M 18	A, 14. Tag	0,1 ml	8192	24 h	T A B	5 ml	10^{10}	oral	+	-	0	+++	0
M 19	A, 14. Tag	0,1 ml	8192	24 h	T A B	5 ml	10^{10}	oral	0	0	0	+++	0
M 20	A, 14. Tag A, 28. Tag	0,1 ml "	2048 4096	24 h	T A B T A B	5 ml	10^{10}	oral	+	-	0	+++	0
M 21	A, 14. Tag A, 14. Tag	0,1 ml "	2048 4096	24 h	T A B T A B	5 ml	10^{10}	oral	+	-	0	+++	0
M 22	A, 14. Tag A, 14. Tag	0,1 ml "	2048 4096	24 h	L P S L P S	5 ml	4 mg	oral	+	-	0	+++	0

gaben sich keine Quaddeln; das blasfroße Erythem hatte einen Durchmesser von 5-10 mm. Die Kontrollreaktionen verliefen normal.

5. Versuchsserie (M23-M28)

In der 5. Versuchsserie wurde die Zeit zwischen Serum- und Antigengabe variiert. Es wurden Seren der Gruppe B verwendet mit Titern zwischen 1 : 2048 und 1 : 4096. Es wurden konstant 0,4 ml injiziert. Als Antigen wurden 5 ml LPS-Lösung oral gegeben. Zuvor wurde 1 ml in Natriumbikarbonatlösung gefüttert. Alle Ergebnisse waren primär negativ. Daraufhin wurde die Intrakutanprobe gemacht. Nur bei M27 fiel die Probe positiv aus. Nach 5 min. trat ein Erythem von 8 mm Durchmesser auf, und es bildete sich eine derbe Quaddel von 3 mm Durchmesser. Somit waren die Antikörper wohl frühestens nach 12 Stunden an die Hautzellen fixiert. Die Kontrollreaktionen verliefen normal.

6. Versuchsserie (M29-M32)

In der 6. Versuchsserie wurden die Seren der Gruppe C verwendet. Die Menge war konstant 0,4 ml. Die Titer lagen zwischen 1 : 64 und 1 : 1024. Die Zeit zwischen Serum- und Antigengabe betrug konstant 24 Stunden. Als Antigen wurden 5 ml LPS-Lösung oral gegeben. Zuvor wurde 1 ml in Natriumbikarbonatlösung gefüttert. Die Reaktionen traten verzögert nach 30-45 min. auf. Am stärksten ausgeprägt war die Reaktion bei M31 mit Serum vom 22. Tag. Es trat ein intensives Erythem von 15 mm Durchmesser auf, aber keine Quaddel. Die Seren vom 10., 11., 12., 21., 23., 24. und 25. Tag ergaben eindeutig negative, die vom 14. - 17. Tag schwach positive Ergebnisse. Bei M29 und M30 traten Quaddeln auf ohne Erythem, bei M32 erschien nur blaßes Erythema. Die Intrakutanproben waren negativ bei den Seren vom 10., 11., 23., 24. und 25. Tag, schwach positiv bei den Seren vom 12. und 21. Tag. Die Kontrollreaktionen verliefen normal.

Tabelle V. Versuchsserie 5

Tier	Serum- art	Serum- menge	Serum- titer	Inter- vall	Antigen- art	Antigen- menge	Antigen- konzentration	Applika- tion	Reaktion	Probe	Kontrollen		Normal- serum
											NaCl	Hista- min	
M 23	B	0,4ml	4096	2 h	L P S	5 ml	4 mg	oral	0	0	0	+++	0
M 24	B	0,4ml	4096	4 h	L P S	5 ml	4 mg	oral	0	0	0	+++	0
M 25	B	0,4ml	4096	6 h	L P S	5 ml	4 mg	oral	0	0	0	+++	0
M 26	B	0,4ml	4096	8 h	L P S	5 ml	4 mg	oral	0	0	0	+++	0
M 27	B	"	2048	12 h	L P S	5 ml	4 mg	oral	0	+		+++	0
									0	+		+++	0
M 28	B	0,4ml	2048	36 h	L P S	5 ml	4 mg	oral	0	0	0	+++	0

Tabelle VI. Versuchsserie 6

Tier	Serum- art	Serum- menge	Serum- titer	Inter- vall	Antigen- art	Antigen- menge	Antigen- konzen- tration	Applika- tion	Reaktion	Probe	Kontrollen NaCl	Hista- min	Normal- serum
M 29	C, 10. Tag	0,4ml	1024						0	0			
	C, 11. Tag	"	1024	24 h	L P S	5 ml	5 mg	oral	0	0	0	+++	0
	C, 14. Tag	"	256						+				
	C, 15. Tag	"	1024						+				
M 30	C, 16. Tag	0,4ml	256						+	-			
	C, 17. Tag	"	512	24 h	L P S	5 ml	5 mg	oral	+	-	0	+++	0
	C, 18. Tag	"	128						0	+			
	C, 21. Tag	"	256						0	+			
M 31	C, 22. Tag	0,4ml	256						+	-			
	C, 23. Tag	"	512	24 h	L P S	5 ml	5 mg	oral	0	0	0	+++	0
	C, 24. Tag	"	512						0				
	C, 25. Tag	"	64						0				
M 32	C, 14. Tag	0,4ml	256						+	-			
	C, 15. Tag	"	1024	24 h	L P S	5 ml	5 mg	oral	+	-	0	+++	0
	C, 16. Tag	"	256						+				
	C, 17. Tag	"	512						+				

3. Auswertung und Zusammenfassung der Ergebnisse

Die optimale Zeitspanne zwischen Serum- und Antigengabe betrug 24 Stunden. Die injizierte Serummenge lag zwischen 0,1 ml und 0,4 ml und war damit voll ausreichend. Bei intrakutaner Verwendung des Antigens genügte 0,1 ml. Bei oraler Gabe mußte eine größere Menge (bis zu 5 ml) gefüttert werden und lieferte auch dann noch keine gleichwertigen Ergebnisse zur intrakutanen Verwendungsform.

In der Wahl des Antigens fand sich kein Unterschied in der Reaktion zwischen hitzeinaktivierter Form, Frier-Tau-Form und LPS-Fraktion. Etwas anders fiel die Reaktion bei Verwendung des TAB-Impfstoffes aus. Die Konsistenz der Quaddeln war nicht teigig-weich, sondern knötchenartig-derb. Das Erythem dagegen zeigte keinen Unterschied in Farbsintensität und Größe. Hitzeinaktiviertes Antigen und Frier-Tau-Antigen hatten beide eine Keimzahl von 10^9 , der TAB-Impfstoff dagegen eine Keimzahl von 10^{10} . Vielleicht lag hier der Grund für die unterschiedliche Ausbildung der Quaddeln. Die verwendete LPS-Konzentration von 1 mg/1 ml schien ein ungefähres Äquivalent zur Keimzahl von 10^9 zu sein, da kein Reaktionsunterschied festzustellen war.

Die Wertigkeit bzw. Wirksamkeit der Seren zeigte keine Abhängigkeit von der Art (oral, s.c., i.p.) und Dauer der Immunisierung. Allerdings ließ sich eine Abhängigkeit von der Höhe des Antikörpertiters und vom Entnahmetag feststellen, wenn diese auch nicht sehr deutlich hervortrat. Ganz überzeugend war jedoch, daß homologes Meerschweinchenserum bessere Resultate lieferte als heterologes Kaninchen- und Menschenserum. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Titer der heterologen Seren um einige Stufen niedriger lagen als die der homologen Seren.

Vergleicht man die Anwendungsart, so kann man sagen, daß nur die intrakutane Injektion des Antigens überzeugende Ergebnisse brachte. 55 Seren wurden an 11 Tieren getestet. Davon lieferten 31 Seren positive Ergebnisse. Das entspricht 88,5%.

32 Seren wurden an 15 Tieren durch Fütterung des Antigens geprüft. (Nicht einbezogen in diese Rechnung ist die Versuchsreihe 5). Hierbei lieferten nur 17 Seren positive Ergebnisse. Das entspricht 53,1%. Wenn positive Reaktionen auftraten, so waren sie wesentlich schwächer ausgeprägt als die vergleichbaren Reaktionen nach intrakutaner Gabe. Auch die vorangehende Fütterung von Natriumbikarbonat brachte keine besseren Resultate. Eindeutig positive Ergebnisse wurden nur in zwei Fällen erzielt (M3, M31). Das entspricht 6,25%. Die Reaktionen traten bis auf einen Fall (M3) immer verzögert auf, d.h. nach 30-40 min., während bei der intrakutanen Applikation die Reaktion sofort bzw. spätestens nach 10 min. auftrat. Bei allen negativen Ergebnissen wurde nach einer Wartezeit von 60 min. eine Intrakutanprobe gemacht. Bei den 15 primär negativen Ergebnissen fiel in sechs Fällen die Probe positiv aus. Dieser Befund spricht dafür, daß die schlechten Resultate bei der oralen Auslösung an der Art der Antigengabe liegen. WERNER und RUPPERT (41) meinen, daß für die Prüfung bakterieller Antigene nur Intrakutantests erfolgversprechend sind. Bei allen Ergebnissen, gleichgültig ob positiv oder negativ, muß man an "falsche positive" und "falsche negative" Reaktionen denken (WERNER und RUPPERT (41)). Bei der Intrakutanprobe kann eine Urticaria factitia als "falsche positive Reaktion" entstehen, wenn die Haut auf den dabei gegebenen mechanischen Reiz über Gebühr reagiert. In solchen Fällen zeigen aber alle Einzelproben, auch die Kontrolle mit Kochsalz, ein übereinstimmendes Reaktionsbild. Die richtige Interpretation ergibt sich aus der Gleichförmigkeit aller Hautreaktionen. "Falsche positive Reaktionen" können auch entstehen, wenn die Versuchstiere während der Testung an einer Infektion leiden; ebenso, wenn verunreinigte Seren und Antigenlösungen oder unsteriles Instrumentarium verwendet wird. Auch psychische Impulse wie Angst und Erregung können neben einer Abschwächung auch eine Verstärkung der Hautreaktion bewirken (LAYTON et al. (17)). Da der Reaktionserfolg abhängig ist von den lokalen, den allgemeinen sowie den individualtypischen Durchblutungsverhältnissen im Bereich des Hautareals können "falsche negative" Ergebnisse zustande kommen, wenn die allgemeine Reagibilität der Haut im Testbereich gestört ist. Das ist der Fall

bei alter Haut, bei Hyperkeratose, bei schlechtem Tunzor und bei vorgeschädigter Haut (z.B. Narben). Auffällig war, daß bei jungen, gut genährten Tieren die Reaktionen besser ausfielen als bei mageren und älteren Tieren.

IV DISKUSSION

Die Versuche haben eindeutig gezeigt, daß sowohl bei der oralen wie auch bei der subkutanen und intraperitonealen Immunisierung mit *S.typhi murium* hautsensibilisierende Antikörper entstehen. Es stellt sich die Frage, ob für den positiven Hauttest reaginähnliche, d.h. nicht präzipitierende Antikörper verantwortlich sind oder ob die präzipitierenden Antikörper gleichzeitig hautsensibilisierende Eigenschaften im Sinne von anaphylaktischen Antikörpern haben. Es wurden Meerschweinchen als Testtiere ausgewählt, weil sich gezeigt hat, daß speziell die Meerschweinchenhaut sehr empfindlich auch gegenüber kleinsten Antikörpermengen reagiert. Eine positive Reaktion kann man aber nur erwarten, wenn die betreffenden Antikörper für das Meerschweinchengewebe zytotrop sind; d.h. nicht jeder Antikörper mit hautsensibilisierenden Eigenschaften ist in der Lage, sich an Meerschweinchengewebe zu fixieren.

Man unterscheidet homozytotrope Antikörper, die nur Zellen der gleichen Spezies sensibilisieren können und heterozytotrope Antikörper, die nur Zellen einer fremden Spezies sensibilisieren. Man hat verschiedene Antikörper verschiedener Spezies (z.B. Mensch, Kaninchen) am Meerschweinchen getestet und festgestellt, daß unter den heterologen Antikörpern die Immunglobulinklasse G reaktiv ist, während Ig A und Ig M sowie die homozytotropen Antikörper der betreffenden Spezies keine positive Reaktion geben (HUMPHREY und WHITE (12)). Während die homozytotropen Antikörper des Menschen (= Reagine) als Ig E identifiziert worden sind, können die der anderen Spezies noch nicht in eine der bekannten Immunglobulinklassen eingeordnet werden. Die Versuche haben gezeigt, daß sowohl die homologen als auch die heterologen Kaninchen- und Menschenseren einen zytotropen Effekt haben. Da sowohl die homozytotropen Antikörper der Meerschweinchen als auch die heterozytotropen Antikörper von Kaninchen und Menschen präzipitieren, scheinen bei der oralen Typhusimmunisierung keine reaginähnlichen Antikörper zu entstehen, sondern Antikörper vom anaphylaktischen Typ. Um den endgültigen Beweis zu erbringen, müßte man Seren von oral immunisierten Menschen an Menschen

testen. Noch aufschlußreicher wäre es, während der oralen Immunisierung jeweils Serum zu gewinnen und elektrophoretisch die Immunglobulinklasse zu bestimmen.

PIKE und SCHULZE (24), WEIDANZ et al. (40) und IOPALUTO et al. (21) stellten übereinstimmend fest, daß bei der Immunisierung gegen verschiedene Salmonellenarten in verschiedenen Aufbereitungen und an verschiedenen Individuen immer zuerst Ig M gebildet werden. Später treten, wenn auch in wesentlich geringerer Menge, Ig G auf; nach einer Booster-Injektion werden dagegen nur Ig G gebildet. Eine orale Immunisierung wurde in keinem Fall vorgenommen. Der Impfstoff wurde entweder intravenös, intramuskulär, subkutan oder intrakutan gegeben. Erstaunlicherweise scheint die Art der Anwendung von großer Bedeutung dafür zu sein, welcher Typ von Immunglobulin gebildet wird.

PIKE und SCHULZE (24) stellten fest, daß z.B. nach intravenöser Immunisierung mehr Ig G auftreten als nach subkutaner oder intrakutaner Immunisierung. WEIDANZ et al. (40) meinen, daß zusätzlich von Bedeutung ist: Art des Antigens (Soma- oder Geißelantigen), Menge, Art und Häufigkeit der Injektionen, Alter und Art des Individuums. TURNER und ROWE (37) ermittelten, daß nach Immunisation mit hitzeinaktiviertem TAB-Impfstoff zuerst Ig M auftreten, später Ig G und vorübergehend auch Ig A. Besonders gegen das Soma-Antigen sollen Ig A produziert werden, weniger gegen das Geißel-Antigen. Auch GÖING und KAISER (7) stellten fest, daß zunächst Ig M gebildet werden, die bakterizid wirken, dann zunehmend Ig G mit vorwiegend präzipitierenden Eigenschaften und in geringen Mengen auch Ig A mit hautsensibilisierenden Eigenschaften. Ein Charakteristikum mancher Antikörper der Ig A-Klasse ist es, daß sie nicht in der Lage sind, mit Antigen zu präzipitieren, wohl aber manchmal hautsensibilisierend zu wirken (HUMPHREY und WHITE (12)).

Ig A ist das Hauptimmunglobulin einer Reihe von Sekreten wie Kolostrum, Speichel, Tränenflüssigkeit, Nasenschleim, Tracheobronchialsekret und Gastrointestinalflüssigkeit. In diesen Sekreten ist Ig A in höherer Konzentration als im Serum vor-

handen. Der Beweis einer selektiven Anreicherung von Ig A in bestimmten Sekreten läßt vermuten, daß Antikörper der Ig A-Klasse eine Schutzfunktion auf muköse Oberflächen ausüben. Sogenannte Koproantikörper, die im Darmlumen nachgewiesen wurden, gehören zur Ig A-Klasse.

Möglichweise werden demnach bei einer oralen Immunisierung bevorzugt Antikörper der Ig A-Klasse gebildet. Diese Vermutung würde den niedrigen Antikörpertiter im Serum erklären. Da sowohl Ig G als auch Ig A hautsensibilisierende Eigenschaften haben, müßte durch weitere Untersuchungen geklärt werden, welches Immunglobulin für den positiven Hauttest verantwortlich ist.

In den Versuchen wurden Seren von oral, von subkutan, von intraperitoneal und von gemischt (oral+ s.c. oder oral+ i.p.) immunisierten Tieren verwendet. Ein auffälliger Unterschied konnte beim Hauttest nicht festgestellt werden. Somit können in einem Fall Ig A für die positive Reaktion verantwortlich gewesen sein, im anderen Fall Ig G oder die Antikörper beider Immunglobulinklassen gemeinsam.

V ZUSAMMENFASSUNG

Seren von oral mit *S.typhi murium* immunisierten Meerschweinchen, Kaninchen und Menschen wurden nach der Methode von Prausnitz und Küstner auf hautsensibilisierende Antikörper an Meerschweinchen getestet. Bei intrakutaner Verwendung des Antigens gaben 38,5% der getesteten Seren eindeutig positive Ergebnisse. Bei oraler Gabe zeigten 53,1% schwach positive Ergebnisse, wobei allerdings nur 6,25% als eindeutig positiv gewertet werden konnten.

Die Bildung von hautsensibilisierenden Antikörpern bei der oralen Immunisierung ist damit bewiesen. Die Methode der oralen Fernauslösung ist für ihren Nachweis ungeeignet. Da jedoch auch nach intraperitonealer, subkutaner und intrakutaner Immunisierung hautsensibilisierende Antikörper im Serum nachzuweisen waren, ist ihr Auftreten nicht spezifisch für die orale Gabe des Impfstoffes. Der schon früher praktizierte PCA-Test mit Darmzellen ist besser geeignet für den Nachweis von reagenähnlichen Antikörpern als der PK-Test, weil bei oraler Immunisierung primär im Darm Antikörper gebildet werden und die Titerhöhe der Serumantikörper kein Maß für den vorhandenen Impfschutz ist. Es wird diskutiert, welcher Immunglobulinklasse die hautsensibilisierenden Antikörper zuzuordnen sind, wobei Ig A, Ig G oder eine noch unbekannte Immunglobulinklasse in Betracht kommen.

VI SCHRIFTTUM

- 1 ANDERSEN, B., W. VANNIER:
The sedimentation properties of the skin-sensitizing
antibodies of ragweed-sensitive patients
J. exp. Med. 120, 31 (1964)

- 2 AUGUSTIN, R.:
Precipitins, reagins and blocking antibodies
Acta allerg.(Kbh.) 16, 473 (1961)

- 3 CAULFIELD, A.H.W., M.H. BROWN, E.T. WATERS:
Suitability of the monkey as a recipient for the
Prausnitz-Küstner reaction
Proc.Soc.exp.Biol. 35, 109 (1936)

- 4 COCA, A.F.:
Classification of allergic diseases with reference
to diagnoses and treatment
J.Lab.clin.Med. 18, 219 (1932)

- 5 COCA, A.F., G. GROVE:
Studies in hypersensitiveness
A study of the atopic reagins
J.Immunol. 10, 445 (1925)

- 6 FISHER, J., E. MIDDLETON, A. MENZEL:
Study on passive cutaneous anaphylaxis with serum
of allergic patients
J.Allergy 27, 256 (1956)

- 7 GÖING, H., P. KAISER:
Aufbau und Wirkungsweise bakterieller Endotoxine
Ergebn. Mikrobiol. 39, 243 (1966)

- 8 GROVE, E.F.:
Studies in specific hypersensitiveness
On passive transfer of atopic hypersensitiveness
to monkeys
J.Immunol. 15, 3 (1928)

- 9 HANSEN, K.:
Allergie 3. Aufl.
Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- 10 HANSEN, K., R. SCHLEINZER:
Über die inhalative Auslösung des Prausnitz-Küst-
nerschen Versuchs
Dtsch.med.Wschr. 8, 277 (1954)
- 11 HANSEN, K., M. WERNER:
Lehrbuch der klinischen Allergie
Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- 12 HUMPHREY, J., R. WHITE:
Kurzes Lehrbuch der Immunologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 13 ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA:
Physicochemical properties of reaginic antibody
III. Further studies on the reaginic antibody in
gammaA-globulin preparations
J.Allergy 38, 108 (1966)
- 14 ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA, M. HORN BROOK:
Physicochemical properties of human reaginic anti-
body
J.Immunol. 97, 75 (1966)
- 15 ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA, E. LEE:
Physicochemical properties of reaginic antibody
II. Characteristic properties of reaginic antibody
different from human gammaA-isohemagglutinin and
gammaD-globulin
J.Allergy 37, 336 (1966)
- 16 JOHANNSSON, S.G.O., H. BENNICH, L. WIDE:
A new class of immunoglobulin in human serum
Immunology 14, 265 (1968)

17 LAYTON, L., S. LEE, E. YAMANAKA:

Allergen testing on monkey passively sensitized
by hay fever and asthma reagins of human sera
Nature (Lond.) 193, 988 (1962)

18 LEVANON, Y., H. RAETTIG, S. ROSSETINI:

Positive immunological reaction of gut cells from
orally immunized animals demonstrated by passive
cutaneous anaphylaxis
Experientia (Basel) 24, 600 (1968)

19 LEVINE, P., A. COCA:

Studies in hypersensitiveness
A quantitative study of the interaction of atopic
reagin and atopen
J.Immunol. 11, 411 (1926)

20 LIEPZ, B., H. RAETTIG:

Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen
Mikroorganismen oder ihren Antigenen
V.Mitteilung: Tierversuche zur Schutzimpfung gegen
Dyspepsiecoli-Infektionen
Zbl.Bakt.I Abt.Orig. 204, 543 (1967)

21 LOSPALLUTO, J., W. MILLER, B. DORWARD, Ch.W. FINK:

The formation of macroglobulin antibodies
J.clin.Invest. 41, 1415 (1962)

22 LOVELESS, M.:

Immunological studies of pollinosis
I. The presence of two antibodies related to the
same pollen-antigen in the serum of treated
hay-fever patients
J.Immunol. 38, 25 (1940)

23 PATTERSON, R., J. CORREA:

The demonstration of a quantitative relationship
between skin-sensitizing antibody and antigen
Int.Arch.Allergy 15, 335 (1959)

24 PIKE, R.M., M.L. SCHULZE:

Production of 7S and 19S antibodies to the somatic antigens of *Salmonella typhosa* in rabbits
 Proc.Soc.exp.Biol. 115, 829 (1964)

25 FRAUSNITZ, C., H. KÜSTNER:

Studien über die Überempfindlichkeit
 Zbl.Bakt.I Abt.Orig. 86, 160 (1921)

26 RAETTIG, H.:

Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen
 I. Mitteilung: Der Grundversuch zur Schutzimpfung der Maus gegen eine Enteritis-Infektion
 Zbl.Bakt.I Abt.Orig. 193, 398 (1964)

27 RAETTIG, H.:

Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen
 II. Mitteilung: Experimente zur unspezifischen Schutzimpfung bei der Enteritis-Infektion der Maus
 Zbl.Bakt.I Abt.Orig. 197, 368 (1965)

28 RAETTIG, H.:

Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen
 III. Mitteilung: Dosierung und Impfrhythmus bei der spezifischen Impfung der Maus gegen Salmonellen-Enteritis
 Zbl.Bakt.I Abt.Orig. 203, 478 (1967)

29 RAETTIG, H., A. BUSE:

Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen
 IV. Mitteilung: Serumantikörper der Maus nach spezifischer Impfung gegen Salmonellen-Enteritis
 Zbl.Bakt.I Abt.Orig. 204, 221 (1967)

30 ROCKEY, J., H. KUNKEL:

Unusual sedimentation and sulfhydryl sensitivity
of certain isohemagglutinins and skin-sensitizing
antibody

Proc.Soc.exp.Biol. 110, 101 (1962)

31 SCHMIDT, H.:

Der Antikörper in der Allergie

Allergie und Asthma 1, 151 (1955)

32 SHERMAN, W., S. HAMPTON, R. COOKE:

The placental transmission of antibodies in the
skin sensitive type of human allergy

J.exp.Med. 72, 611 (1940)

33 STANWORTH, D.:

The isolation and identification of horse-
dandruff allergen

Biochem.J. 65, 582 (1957)

34 STANWORTH, D.:

Reaginic antibodies

Advanc.Immunol. 3, 181 (1963)

35 STEFFEN, C.:

Allgemeine und experimentelle Immunologie und
Immunpathologie sowie ihre klinische Anwendung

Thieme Verlag, Stuttgart 1963

36 STRAUS, H.W.:

Studies in experimental hypersensitiveness in the
rhesus monkey

Passive local cutaneous sensitization with human
reaginic sera

J.Immunol. 32, 251 (1937)

37 TURNER, M.W., D.S. ROWE:

Characterization of human antibodies to S.typhi
by gel-filtration and antigenic analysis

Immunology 7, 639 (1964)

38 URBACH, E., B. SIDARAVICIUS:

Zur Kritik der Methoden der passiven Übertragung
der Überempfindlichkeit

Klin.Wschr. 9, 2095 (1930)

39 WALZER, M.:

A direct method of demonstrating the absorbtion
of incompletely digested proteins in normal human
beings

J.Immunol. 11, 249 (1926)

40 WEIDANZ, W.P., A.L. JACKSON, M. LANDY:

Some aspects of the antibody response of rabbits
to immunization with enterobacterial somatic
antigens

Proc.Soc.exp.Biol. 116, 832 (1964)

41 WERNER, M., V. RUPPERT:

Praktische Allergie-Diagnostik
Thieme Verlag, Stuttgart 1967

42 WRIGHT, G., S. HOPKINS:

Reversed passive skin sensitization to horse serum
in human beings

J.Path.Bact. 53, 243 (1941)

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn
Prof. Dr. med. H. Raettig für die freundliche
Überlassung des Themas und die Unterstützung und
Beratung während der Durchführung der Arbeit
bedanken.

LEBENS LAUF

Am 25. August 1945 wurde ich als Tochter des jetzigen Studiendirektors Gerhard Jordan und seiner Ehefrau Lieselotte geb. Schulz in Soltau geboren.

Nach 13-jähriger Schulzeit legte ich am 5. März 1965 in der Goethe-Schule in Berlin-Steglitz mein Abitur ab.

Am 3. Juni 1965 wurde ich als Studentin der Medizin an der FU Berlin immatrikuliert.

Am 2. Oktober 1967 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem elften Semester begann ich mit dem Staatsexamen, das ich am 9. März 1971 mit dem Resultat "Sehr gut" bestand.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin auf der chirurgischen Abteilung des Königswarter-Krankenhauses in Berlin-Steglitz.

